



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROF. ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

LUCAS COSTA DE SANTANA

Câncer de pênis e o papel da vacinação de meninos contra o HPV na sua prevenção: uma revisão bibliográfica.

**Lagarto – SE
2018**

LUCAS COSTA DE SANTANA

Câncer de pênis e o papel da vacinação de meninos contra o HPV na sua prevenção: uma revisão bibliográfica.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Medicina do Campus Prof. Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof^a Ana Maria Fantini Silva

**Lagarto – SE
2018**

LUCAS COSTA DE SANTANA

Câncer de pênis e o papel da vacinação de meninos contra o HPV na sua prevenção: uma revisão bibliográfica.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Departamento de Medicina do Campus Prof. Antônio Garcia Filho da Universidade Federal de Sergipe como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof^a Ana Maria Fantini Silva

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a): Ana Maria Fantini Silva

1º Examinador: Rosiane Santana Andrade Lima

2º Examinador: Silvia Mara Guimarães de Oliveira

PARECER

RESUMO

O câncer de pênis é uma neoplasia maligna do sistema urogenital diretamente associada ao desenvolvimento socioeconômico local e que revela fragilidades de acesso ao sistema de saúde e de medidas socioeducativas voltadas para prevenção.

Tem como principais fatores de risco a má higiene local e a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Este associado a alterações a nível celular pela ação direta do vírus e aquele à estimulação à divisão a partir de estimulação inflamatória.

O Brasil apresenta índices alarmantes desta neoplasia, tendo em algumas áreas valores que se aproximam dos existentes em regiões da África Subsaariana. Em contrapartida, em países economicamente desenvolvidos, essa neoplasia está elencada como uma neoplasia rara.

Apesar de não apresentar altas taxas de mortalidade, o câncer de pênis é uma condição com graves impactos psicossociais e físicos aos indivíduos acometidos.

O fato de ser uma neoplasia potencialmente evitável com medidas relativamente simples explicita que há falhas em medidas de prevenção. Atualmente não há política específica de prevenção no nosso país.

Com o advento da vacinação contra o HPV na prevenção do câncer de colo uterino surgiu a possibilidade de esta vir a prevenir outras neoplasias associadas ao vírus. Não obstante ter como objetivo principal a prevenção do câncer de colo uterino, no ano de 2017 o Ministério da Saúde aprovou a vacinação de meninos contra o HPV, o que reforçou questionamentos sobre um possível papel da vacina na prevenção do câncer de pênis.

A partir da revisão de 103 artigos retirados das principais bases de dados acadêmicas, esta revisão observou que a vacinação tem importante papel na prevenção do câncer de pênis.

ABSTRACT

Penile cancer is a maligne neoplasia of urogenital system straight linked to local economic development and reveals fragilities of healthcare access and preventive measures.

The main risk factors are poor hygiene and human papillomavirus (HPV). This one is associated to cellular alterations because of direct action of the virus and the other one is related to inflammatory stimulation.

Brazil shows alarming indexes, including some areas with values close to Sub-Saharan Africa. On the other hand, in developed countries this neoplasm is classified as a rare disease.

Although does not presents high mortality rates, penile cancer is a condition with serious psychosocial and bodily impacts.

The fact of being a potentially avoidable neoplasm with simple measures shows failures in our preventive measures. Nowadays there are no specific prevention policy.

With the advent of the HPV vaccination in cancer of uterine cervix prevention the possibility of this prevent another neoplasm related to HPV has surged. Despite the main objective was prevent cancer of uterine cervix, in 2017 Health Ministry approved boys vaccination against HPV, what has reffered questions about HPV role in penile cancer prevention.

From 103 articles review, this study observed that vaccination has an important role in penile cancer prevention.

SUMÁRIO

	Pág.
1 INTRODUÇÃO.....	1
2. ARTIGO	4
3 REFERÊNCIAS	24
ANEXO A – NORMAS DA REVISTA	35

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é uma neoplasia maligna do sistema urogenital diretamente associada ao desenvolvimento socioeconômico local e que revela fragilidades de acesso ao sistema de saúde e de medidas socioeducativas voltadas para prevenção (NARDOZZA, 2010; PETTAWAY, 2018).

É raro em países desenvolvidos, sendo responsável por apenas 0,4% dos casos de câncer urológicos em homens (INCA, 2013). Acomete, principalmente, indivíduos acima dos 50 anos de idade, contudo estudos mais recentes mostram aumento significativo da presença de câncer de pênis em jovens, sendo hoje 22% dos casos presentes em menores de 40 anos (INCA, 2013).

O câncer de pênis está associado a fatores de risco como má higiene local, infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), tabagismo, presença de fimose, doença de Bowman, eritroplasia de Queyrat. Atualmente, HPV e má higiene são tidos como principais fatores para desenvolvimento da doença (BLEEKER, 2009; NARDOZZA, 2010; PETTAWAY, 2018; RIPPENTROP, 2004; WANICK, 2011).

A má higiene estaria relacionada com o líquen escleroso e ativação de resposta inflamatória, com maior expressão de Ciclooxigenase-2 (COX-2) (GOLIJANIN, 2004). Desse modo, ativa receptores para crescimento de tecidos, aumentando a taxa de mitoses, o que facilita o acontecimento de erros na divisão e consequentemente multiplicação de células neoplásicas (BLEEKER, 2009; GOLIJANIN, 2004; KRUK, 2017; POETSCH, 2011; YANAGAWA, 2008).

O papel do HPV está relacionado com a produção de enzimas que interferem na produção de proteínas p-53 e Rb inibindo-as, fato que facilita que erros na divisão celular passem despercebidos (PALEFSKY, 2017; VILLA, 1998; YANAGAWA, 2008). O HPV foi isolado pela primeira vez em lesões de câncer de pênis no ano de 1980 por Villas e Lopes (BOCCARDO, 2004; VILLA, 1998; WANICK, 2011). Estima-se que 44% das amostras de lesões malignas de pênis tenham cepas de HPV nelas contidas (NEVES, 2002). As cepas oncogênicas do HPV para câncer de pênis são as mesmas que para o câncer de colo uterino, principalmente 16 e 18, sendo o 16 mais frequente (SPIESS, 2016). Estudos também mostram a relação do subtipo 15 (AGARWAL, 2014; FLAHERTY, 2008; MADEN, 1993; SPIESS, 2016). O tipo celular mais frequente no câncer de pênis é o espinocelular, sendo responsável por até 95% dos casos, levando o câncer de pênis a ser popularmente conhecido como Carcinoma Espinocelular de Pênis(CEP) (NARDOZZA, 2010).

O acometimento costuma ser principalmente em glândula e em prepúcio, tem evolução e invasão tissular lentas (PETTAWAY, 2018). O CEP tem baixas taxas de metástases a distância, contudo tem alta taxa por linfonodos inguinais e periarteriais adjacentes, sendo infecção desses sítios e comprometimento vascular os principais fatores que influenciam na mortalidade (NARDOZZA, 2010).

As lesões do CEP podem ser facilmente confundidas com lesões relacionadas a doenças sexualmente transmissíveis, processos benignos, entre outros (NARDOZZA, 2010; PETTAWAY, 2018; WANICK, 2011). Os pacientes costumam ser de zonas pouco assistidas com nível de escolaridade baixo e que buscam reduzidamente a assistência médica (NARDOZZA, 2010; PETTAWAY, 2018; WANICK, 2011). Há poucos estudos sobre o tema, raras campanhas de educação e prevenção, fala-se muito pouco disso durante o curso de medicina, fazendo com que haja baixo conhecimento de causa. Tudo isso mostra que o câncer de pênis é uma neoplasia que revela diversas falhas sociais de um local, seja no que se refere à educação, à prevenção e à assistência à saúde (NARDOZZA, 2010; PETTAWAY, 2018; WANICK, 2011).

A íntima relação entre o CEP e o HPV traz inúmeros questionamentos a respeito de modalidades de prevenção do HPV; se estas poderiam levar a futuras diminuições dos índices nacionais de câncer de pênis.

O Ministério da Saúde (MS) tem a maioria das suas políticas para o HPV no campo da prevenção do Câncer de Colo Uterino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). Desde 1996, com a criação do Programa de Saúde da Família (PSF), tem no exame especular e coleta de citologia oncológica como método de rastreamento de lesões precursoras do Câncer de Colo Uterino (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

No ano de 2006 a primeira vacina contra o HPV surgiu, como uma grande promessa de criação de novas estratégias de combate ao Câncer de Colo Uterino em todo o mundo (SERRANO, 2012; VILLA, 2006). Desde então diversos estudos comprovavam sua efetiva ação na prevenção desta moléstia (VILLA, 2006)

Apenas no ano de 2014 o MS passou a contar com a vacinação contra o HPV em seu calendário vacinal, regulamentando-o pelo: “Informe Técnico sobre a vacina Papilomavírus Humano (HPV) na atenção básica” de fevereiro do mesmo ano (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Em 17 de agosto de 2017, o MS em mais um esforço no combate ao Câncer de Colo Uterino, conseguiu aprovação do projeto que estendia a vacinação contra ao HPV para meninos

dos 11 aos 14 anos e grupos específicos de homens e mulheres até os 26 anos (MINISÉRIO DA SAÚDE, 2017).

A princípio, o principal objetivo da vacinação contra o HPV em homens era da prevenção da transmissão do vírus às mulheres, servindo de prevenção indireta ao Câncer de Colo Uterino (MINISÉRIO DA SAÚDE, 2017). Contudo, estudos mais recentes que comprovaram um valoroso papel da vacinação de homens contra o HPV na prevenção de outras neoplasias causadas pelo HPV, como o câncer de pênis e o câncer de ânus (COX, 2018). Além dessa preocupação, também surgiu a questão de que a transmissão de HPV também se dá entre homens que fazem sexo com homens, havendo necessidade de pensar na vacina como forma de proteger também essa população e não apenas vacinar homens pensando em proteger mulheres contra o câncer de colo uterino (COX, 2018)

Na portaria nº 3992, de 28 de dezembro de 2017, o Ministério da Saúde ao garantir o acesso de homens à vacina contra o HPV cita pela primeira vez em documento oficial a vacina como mecanismo de prevenção ao câncer de pênis (MINISÉRIO DA SAÚDE, 2017)

Este projeto fez uma revisão de 103 artigos retirados das plataformas Scielo, PubMed, Uptodate e de manuais do Ministério da Saúde e da Sociedade Brasileira de Urologia que culminaram na confecção seguinte artigo.

2 ARTIGO

Câncer de pênis e o papel da vacinação de meninos contra o HPV na sua prevenção: uma revisão bibliográfica.

Lucas Costa de Santana¹, Anderson Santos dos Anjos², Ana Maria Fantini Silva³.

¹Estudante de Medicina do 12º período da Universidade Federal de Sergipe, campus Lagarto.

²Estudante de Medicina do 12º período da Universidade Federal de Sergipe, campus Lagarto.

³Médica Oncologista Clínica. Professora da Universidade Federal de Sergipe, departamento de Medicina campus Lagarto. Mestre em Ciências da Saúde.

Resumo

O câncer de pênis é uma neoplasia maligna do sistema urogenital diretamente associada ao desenvolvimento socioeconômico local e que revela fragilidades de acesso ao sistema de saúde e de medidas socioeducativas voltadas para prevenção.

Tem como principais fatores de risco a má higiene local e a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Este associado a alterações a nível celular pela ação direta do vírus e aquele à estimulação à divisão a partir de estimulação inflamatória.

O Brasil apresenta índices alarmantes desta neoplasia, tendo em algumas áreas valores que se aproximam dos existentes em regiões da África Subsaariana. Em contrapartida, em países economicamente desenvolvidos, essa neoplasia está elencada como uma neoplasia rara.

Apesar de não apresentar altas taxas de mortalidade, o câncer de pênis é uma condição com graves impactos psicossociais e físicos aos indivíduos acometidos.

O fato de ser uma neoplasia potencialmente evitável com medidas relativamente simples explicita que há falhas em medidas de prevenção. Atualmente não há política específica de prevenção no nosso país.

Com o advento da vacinação contra o HPV na prevenção do câncer de colo uterino surgiu a possibilidade de esta vir a prevenir outras neoplasias associadas ao vírus. Não obstante ter como objetivo principal a prevenção do câncer de colo uterino, no ano de 2017 o Ministério da Saúde aprovou a vacinação de meninos contra o HPV, o que reforçou questionamentos sobre um possível papel da vacina na prevenção do câncer de pênis.

A partir da revisão de 103 artigos retirados das principais bases de dados acadêmicas, esta revisão observou que a vacinação tem importante papel na prevenção do câncer de pênis.

Palavras-chave: cancer-de-penis, hpv, vacina-hpv

Abstract

Penile cancer is a malignant neoplasia of urogenital system straight linked to local economic development and reveals fragilities of healthcare access and preventive measures.

The main risk factors are poor hygiene and human papillomavirus (HPV). This one is associated to cellular alterations because of direct action of the virus and the other one is related to inflammatory stimulation.

Brazil shows alarming indexes, including some areas with values close to Sub-Saharan Africa. On the other hand, in developed countries this neoplasm is classified as a rare disease.

Although does not presents high mortality taxes, penile cancer is a condition with serious psychosocial and bodily impacts.

The fact of being a potentially avoidable neoplasm with simple measures shows failures in our preventive measures. Nowadays there are no specific prevention policy.

With the advent of the HPV vaccination in cancer of uterine cervix prevention the possibility of this prevent another neoplasm related to HPV has surged. Despite the main objective was prevent cancer of uterine cervix, in 2017 Health Ministry approved boys vaccination against HPV, what has refferced questions about HPV role in penile cancer prevention.

From 103 articles review, this study observed that vaccination has an important role in penile cancer prevention.

Keywords: penile-cancer, hpv, hpv-vaccination

1 INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é uma neoplasia maligna do sistema urogenital diretamente associada ao desenvolvimento socioeconômico local e que revela fragilidades de acesso ao sistema de saúde e de medidas socioeducativas voltadas para prevenção¹⁻²⁻³.

Está associado a fatores de risco como má higiene local, infecção pelo papiloma vírus humano (HPV), tabagismo, presença de fimose, doença de Bowman, eritroplasia de Queyrat. Atualmente, HPV e má higiene são tidos como principais fatores para desenvolvimento da doença^{1-2,4-6}.

O tipo celular mais frequente no câncer de pênis é o espinocelular, sendo responsável por até 95% dos casos, levando o câncer de pênis a ser popularmente conhecido como Carcinoma Espinocelular de Pênis (CEP)¹⁻².

A íntima relação entre o CEP e o HPV traz inúmeros questionamentos a respeito de modalidades de prevenção do HPV; se estas poderiam levar a futuras diminuições dos índices nacionais de câncer de pênis.

No ano de 2014 o MS passou a contar com a vacinação contra o HPV em seu calendário vacinal, regulamentando-o pelo: “Informe Técnico sobre a vacina Papilomavírus Humano (HPV) na atenção básica” de fevereiro do mesmo ano⁷.

Em 17 de agosto de 2017, o MS em mais um esforço no combate ao Câncer de Colo Uterino, conseguiu aprovação do projeto que estendia a vacinação contra ao HPV para meninos dos 11 aos 14 anos e grupos específicos de homens e mulheres até os 26 anos⁸.

A princípio, o principal objetivo da vacinação contra o HPV em homens era da prevenção da transmissão do vírus às mulheres, servindo de prevenção indireta ao Câncer de Colo Uterino⁹. Contudo, estudos mais recentes que comprovaram um valoroso papel da vacinação de homens contra o HPV na prevenção de outras neoplasias causadas pelo HPV, como o câncer de pênis e o câncer de ânus⁹.

Este artigo pretende, a partir da literatura já publicada, fazer uma revisão e demonstrar o possível papel protetivo da vacinação de homens contra o HPV no câncer de pênis.

2 CÂNCER DE PÊNIS

2.1 EPIDEMIOLOGIA

O câncer de pênis é uma patologia ligada diretamente ao desenvolvimento socioeconômico local¹⁻⁴. Em países economicamente desenvolvidos este é responsável por apenas de 0,4 a 0,7% dos casos de cânceres urológicos em homens, no Brasil essa taxa gira em torno de 2%, contudo há regiões em que esta é de 16%²⁻³. Em regiões da África Subsaariana ultrapassa os 20%^{2,10-11}. Em áreas do Nordeste brasileiro aparece como o terceiro tipo mais comum de câncer, chegando a ser mais frequente que o câncer de bexiga^{1,3}.

Por conta da baixa incidência em países desenvolvidos, o câncer de pênis é tido como um dos casos raros de câncer¹. Acomete principalmente homens a partir da sexta década de vida, contudo cada vez mais jovens estão sendo acometidos, atualmente cerca de 22% dos casos são em menores de 40 anos³.

Atualmente tem incidência de 8,3 a cada 100.000 habitantes no Brasil³ e de em torno de 0,69 a cada 100.000 habitantes nos Estados Unidos¹². A sobrevida depende principalmente do estadiamento em que houve o diagnóstico, se houve acometimento de linfonodos adjacentes e se há metástase, variando então de 5% a mais de 90%^{1-2,4}. Segundo o INCA, em 2013 houve 396 mortes em decorrência de câncer de pênis no Brasil³. A taxa de mortalidade varia de 26,7% a 41%¹⁻⁵.

2.2 ETIOLOGIA

Sua etiologia não está totalmente esclarecida, contudo é notada uma clara relação com a má higiene, infecção pelo HPV, tabagismo, presença de fimose sem circuncisão, doença de Bowman, eritroplasia de Queyrant^{1-2,4-5,13}.

Má higiene e HPV são tidos como principais causas primárias de desenvolvimento do câncer de pênis¹⁻². Como causa não primária, vem a presença de fimose, relacionada a até 85% dos casos¹³⁻¹⁶. É sabido que a presença de fimose dificulta a higiene e facilita a infecção por HPV¹⁶⁻¹⁸.

2.3 HISTOLOGIA

Cerca de 95% dos casos de câncer de pênis são do tipo espinocelular, sendo os outros provocados por lesões outras como melanoma^{1-2,4}. Por conta da alta taxa de lesões de celularidade espinocelular, o câncer de pênis é mais conhecido como carcinoma espinocelular de pênis (CEP)².

O CEP é formado por células escamosas formando lesões tumorais exofíticas ou ulceradas¹⁹. É graduado de acordo com a atipia celular, número de mitoses, presença de conexões tipo ponte entre células, agregados queratínicos e necrose celular²⁻¹⁹. Esses fatores determinam o grau de diferenciação tecidual, que pode ser graduado em 3 grupos: grau I- bem diferenciado; grau II- moderadamente diferenciado; grau III- mal diferenciado. A chance de acometimento de linfonodos regionais, fator de maior gravidade, aumenta com o aumento dos graus².

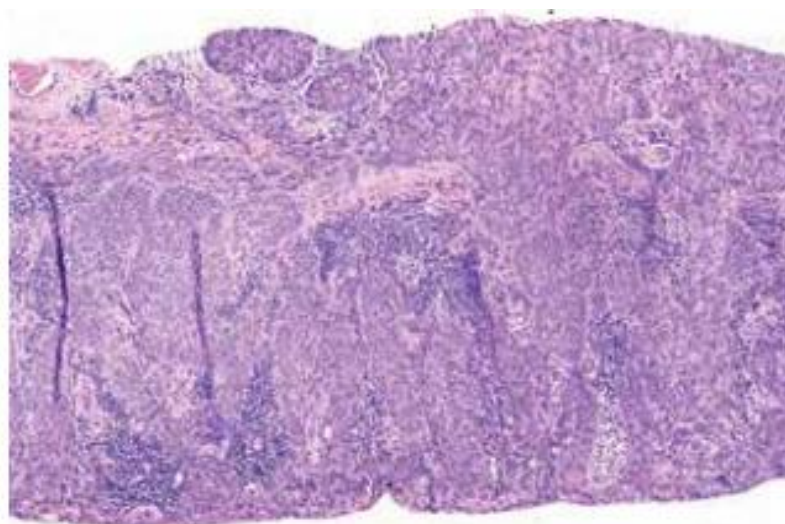


Figura 1- Carcinoma de células escamosas, moderadamente diferenciado. Invasão celular atípica à derme profunda. (Hematoxilina-Eosina 10x).

Fonte: ¹⁹

2.4 PATOGÊNESE

Há várias teorias que tentam explicar a patogênese do CEP¹⁻². Atualmente há teorias mais aceitas sobre a patogenicidade do HPV e das reações inflamatórias secundárias à má higiene local^{1-2,4,20}.

O HPV foi isolado pela primeira vez em lesões de câncer de pênis no ano de 1980 por Villas e Lopes^{4,21-22}. Atualmente, estima-se que 44% das amostras de lesões malignas de pênis tenham cepas de HPV nelas contidas¹³.

Há mais de 100 tipos de HPV, contudo poucas cepas costumam ser oncogênicas^{9,24,25-26}. Já é sabido que as cepas 16 e 18 têm potencial oncogenético, mas estudos mais recentes demonstram que as cepas 15 e 33 também podem ter participação na formação do CEP²⁶⁻²⁹.

A cepa 15 influencia na formação de CEP através da sua capacidade de estimulação tecidual^{12,28-29}. Esta cepa possui grande capacidade de codificar o gene E5 que por sua vez estimula a produção de uma proteína transmembrana que induz a formação de receptor de fator de crescimento de tecido epidermal (EGFR), sensibilizado o tecido para maior multiplicação²⁸⁻³⁰. Uma taxa elevada de mitoses facilita com que ocorram erros de replicação e consequentemente o surgimento de células neoplásicas²⁸.

As cepas 16 e 18 além de codificar o gene E5, também codificam as proteínas E6 e E7 que inibem as atividades dos genes p-53 e Rb, respectivamente^{12,27,31}. Essa supressão somada a uma atividade mitótica aumentada somadas contribuem de maneira fundamental para o surgimento de lesão neoplásica maligna^{27,31}. Em pacientes imunossuprimidos, como nos HIV

positivos principalmente, estudos demonstram maior expressão de E6 e E7, acelerando o processo neoplásico³¹⁻³².

Um estudo Americano com 67 casos de câncer de pênis em 1993 demonstrou em que 33 destes havia a presença de HPV, sendo em 70% deles o subtipo 16³³.

A má higiene age com a estimulação inflamatória constante^{1-2,20}. A presença de líquen escleroso e de esmegma frequente irrita a epiderme, gerando uma reação inflamatória mediada pela Ciclooxigenase-2(COX-2) e de células reativas a oxigênio e nitrogênio (ROS/RNS)^{20,33}. A presença de ROS/RNS suprime a expressão do fator de checagem de mitose p16, permitindo com que células neoplásicas se perpetuem^{20,34}. A presença da COX-2 por conta da estimulação de tromboxano e prostaglandinas E-2 que induzem a formação de EGFR²⁰.

2.5 ASPECTOS CLÍNICOS E DIAGNÓSTICO

Rotineiramente, surge uma lesão insidiosa, em até 80% dos casos na glândula ou prepúcio¹. Geralmente é uma lesão vegetativa externa, facilmente confundida com DST ou lesão benigna^{1,4,35}.

As manifestações clínicas dependem do local de acometimento e tipo celular da lesão². A maioria delas cursa com desconforto, sangramentos e odor fétido³⁶⁻³⁷.

Um estudo no Reino Unido com 243 homens com câncer de pênis demonstrou que em 25% dos casos havia um nódulo indolor, em 13% havia uma úlcera, em 6% havia um rash pruriginoso ou não e em 4% dos casos havia balanite³⁷.

Outro sintoma frequente é a adenopatia inguinal, que pode surgir de 30 a 60% dos casos, ainda em fases iniciais da doença³⁸.

Invasão tecidual costuma ser tardia¹⁻². Contudo, 1 a 20% dos casos podem apresentar metástases à distância e 50% apresentam acometimento de linfonodos anexo³⁹⁻⁴⁰. Estudo nacional do ano de 2008 com 681 casos de câncer de pênis demonstrou apenas 24 casos de metástases à distância⁴¹.

Como a lesão inicial é, de modo geral, inespecífica, aspectos clínicos indiretos levam à suspeita⁴². Lesões que em 4 a 6 semanas de acompanhamento e tratamento com antibiótico ou antifúngico específicos para resolução de moléstia de inicial suspeita que não apresentaram nenhuma melhora ou até mesmo tenham evoluído com piora deveriam ser melhor investigadas para câncer de pênis⁴².

O diagnóstico é feito preferencialmente por biópsia local associada algum exame de imagem que demonstre invasão de estruturas adjacentes^{1-2,42}.

As principais causas de mortalidade são infecção de linfonodos acometidos e hemorragia por conta de comprometimento de linfonodos periarteriais².

2.6 ESTADIAMENTO

Tem como principal objetivo guiar abordagem terapêutica. Como as lesões tumorais do CEP são sólidas, segue o estadiamento TNM é utilizado para classificá-lo⁴²⁻⁴³.

No ano de 2017 a Union for International Cancer Control (UICC) lançou o estadiamento TNM 8, atualizando a classificação de alguns tumores, inclusive do câncer de pênis⁴³. A UICC passou, então, a adotar parâmetros utilizados pela International Society of Urologic Pathology⁴⁴.

TNM	Característica
T	Tumor primário
TX	Tumor primário não avaliado
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (Penile Intraepithelial Neoplasia- PeIN)
T0	Sem evidências de tumor
Ta	Tumor não invasivo
T1	Tumor invade lâmina própria
T1A	Sem invasão linfovascular ou perineural
T1B	Com invasão linfovascular e/ou perineural
T2	Tumor invade corpo esponjoso com ou sem invasão da uretra
T3	Tumor invade corpo cavernoso
T4	Tumor invade estrutura adjacente (próstata, bexiga, escroto)

TNM	Característica
N	Linfonodos regionais
NX	Linfonodos não avaliados
N0	Ausência de metástases em linfonodos
N1	Metástase única em linfonodo inguinal superficial
N2	Metástases em 2 ou menos linfonodos inguinais unilaterais
N3	Metástases em 3 ou mais linfonodos inguinais unilaterais ou em qualquer quantidade bilateral
TNM	Característica
M	Metástases a distância
MX	Metástases não avaliadas
M0	Sem metástases a distância
M1	Presença de metástases a distância

Fonte:⁴⁴

Mesmo para pacientes em estadiamento N0, até 25% já têm algum grau de comprometimento de linfonodos⁴⁵.

2.7 TRATAMENTO

Ponto de maior divergência entre literatura nacional e internacional¹⁻². É de comum entendimento que o tratamento será baseado no estadiamento da doença⁴².

Para tratamento da lesão primária, referências nacionais indicam o tratamento cirúrgico com extirpação do tumor com margem de segurança mínima de 1 a 2 cm². Radioterapia local não traria benefícios, inclusive pode precipitar infecções e comprometimento vascular, principal causa de morte^{2,50-51}. Para indivíduos com acometimento de haste ou base de pênis, a melhor terapêutica seria emasculação com ureterostomia perineal^{2,4,46-47}.

O tratamento dos linfonodos adjacentes deve ser feito com antibioticoterapia por pelo menos 14 dias para evitar infecção². Realizada a tomografia, deve-se avaliar linfadenectomia^{2,47}.

Estudos tentam mostrar vantagens na realização de linfadenectomia junto com a cirurgia de resolução da lesão primária, evidenciando benefícios da realização⁴⁸.

A literatura estrangeira tem indicações semelhantes para tratamento da lesão primária, contudo difere no tratamento adjuvante ou neoadjuvante e abordagem terapêutica das metástases linfonodais^{2,47}. A quimioterapia estaria indicada para todos os pacientes com acometimento de linfonodos¹¹. Atualmente os sistemas baseados em cisplatina (paclitaxel, isofosfamida e cisplatina, ou fluorouracil e cisplatina) são tidos como mais efetivos para tratamento de CEP metastático avançado⁴⁹⁻⁵¹.

2.8 PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

O prognóstico depende prioritariamente do acometimento de linfonodos regionais^{2,47}. Sobrevida de cinco anos em pacientes com infiltração linfática inguinal (N2) varia de 20 a 50%, porém 80% daqueles cujas linfadenectomia detecta moléstia mínima (N1) alcançam essa sobrevida^{42,47}. Pacientes com acometimento pélvico (N3) ou com metástases a distância (M1) raramente sobrevivem por cinco anos^{42,47}.

Uma importante preocupação no câncer de pênis é quanto à sexualidade². Em indivíduos previamente potentes, nos quais se preservou haste peniana ≥ 4 cm, observamos que a maioria manteve capacidade de penetração².

Para acompanhamento do quadro, a SBU atualmente indica o seguinte quadro:

Quadro 1: Seguimento clínico do paciente em remissão de CEP.

PROPEDEÚTICA	Conduta	Intervalo de tempo		
		1º ao 2º ano 4 em 4 meses	2º ao 5º ano 6 em 6 meses	>5º ano anual
	Exame físico	+	+	+
	Laboratório	+	+	+
	US inguinal	Se suspeita clínica	Se suspeita clínica	Se suspeita clínica
	US de abdome	+	+	+
	CT abdominal	Se suspeita na US	Se suspeita na US	Se suspeita na US
	RX de tórax	Alternadamente	Alternadamente	+
	Cintilografia óssea	Se dor óssea	Se dor óssea	Se dor óssea

Fonte:²

3 O HPV E VACINAÇÃO

3.1 O VÍRUS

Segundo a classificação do Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), o HPV pertence à família dos Papillomaviridae⁵². Vírus de DNA⁵².

Atualmente são conhecidos mais de 100 subtipos de HPV, sendo que aproximadamente 40 deles potencialmente causam alterações na região anogenital^{29,33,52-54}. Dos diversos subtipos do vírus, a paridade em seus DNA não chega a 90%⁵⁵. Destes, já foi notado potencial oncogênico em 18, que são: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 63, 66, 68 e 82^{9,56}. Já é sabido que os subtipos 16 e 18 são os com maior potencial oncogênico no CEP e no Câncer de Colo Uterino^{12,25,29,57-59}. John T.Schiller em estudo em 2013 afirma que somente os subtipos 16 e 18 são responsáveis por até 70% lesões neoplásicas malignas de colo uterino e junto com os subtipos 6 e 11 são responsáveis por até 90% de todas as lesões verrucosas de região anogenital^{7,60}.

Tais fatos levam a crer numa possibilidade de modalidades profilaxia comum para HPV pensando na redução dos casos de Câncer de Colo Uterino e de Câncer de Pênis.

Mais frequente entre jovens sexualmente ativos, estima-se que 70 a 80% da população será infectada por algum subtipo durante a vida⁶¹. J.Thomas Cox em trabalho no ano de 2006 afirma que até 50% das infecções irão ocorrer nos 3 primeiros anos de atividade sexual⁶².

Estima-se também que aproximadamente 50% de todos os homens têm ou já tiveram infecção pelo HPV⁶⁷. Sugere-se que em torno de 35% das lesões neoplásicas malignas de pênis tenham relação direta com a infecção por HPV^{1-2,33,59,63}.

3.2 A VACINA

Ainda na década de 1990, estudos pesquisadores iniciaram projetos para desenvolvimento de vacinas contra o HPV, com duas vertentes de abordagem: vacinas profiláticas e vacinas terapêuticas⁶⁴.

No ano de 2006, diversas entidades de fiscalização sanitária de vários países autorizaram a produção e comercialização da vacina profilática⁶⁵⁻⁶⁶. Optou-se por utilizar a partícula L1 do capsídeo do HPV para formação das vacinas profiláticas, sendo uma Virus-LikeParticle (VLP)^{9,67}. A inoculação das VLP via intramuscular ativa imunidade através de células T e B, conferindo até 5 anos de imunidade ao HPV^{64,67-68}.

Duas foram as vacinas liberadas inicialmente⁷. A Bivalente, fabricada pela Glaxo-Smith-Kleine (GSK), e contém os subtipos 16 e 18⁷. E a Quadrivalente, fabricada pela Merck Sharp &Dohme (MSD), com nome comercial Gardasil®, que contém os subtipos 6, 11, 16 e 18, sendo os subtipos 6 e 11 os mais associados ao condiloma acuminado^{7,60,79}. Cada esquema de vacinação confere aproximadamente 5 anos de imunidade⁷. Em dezembro de 2014 o Food and Drug Administration (FDA), núcleo norte-americano de controle de medicamentos, liberou uma nova vacina contra o HPV, uma vacina nonavalente, também fabricada pela Merck Sharp &Dohme (MSD), a Gardasil-9®⁹. Essa nova vacina além dos subtipos contidos na quadrivalente contempla os subtipos 31, 33, 45, 52 e 50, que podem representar até 20% dos casos de neoplasias anogenitais relacionadas ao HPV^{9,69-70}. Esta ampla proteção fez com que os Estados Unidos passassem a adotar apenas a Gardasil-9® como forma de proteção contra o HPV⁹.

Desde o lançamento dessa modalidade de prevenção ao HPV, diversos estudos demonstraram seu custo-benefício⁷⁰⁻⁷⁷. Vários destes embasaram o MS a adotar a vacinação como forma de profilaxia à infecção do HPV⁷. Um destes, de Goldie, publicado no ano de 2007, demonstra que a vacinação de 70% das meninas dos 9 aos 13 anos associada a pelo menos 3 citologias oncóticas acarretaria em pelo menos 100.000 casos a menos de Câncer de Colo Uterino no Brasil quando essa população atingisse a faixa de 45 a 60 anos, acarretando, consequentemente em menor quantidade de mortes^{76,78-79}. Outro estudo, também do ano de 2007, publicado no New England Journal of Medicine por Garland et al, falava que a vacina quadrivalente possuía eficácia de até 100% em alguns grupos na prevenção da Neoplasia Intracervical de grau I (NIC) associada aos subtipos 6,11, 16 e 18 e a até 98% dos casos de NIC II e III^{7,80}.

Este conjunto de resultados levou o Ministério da Saúde a oficialmente implementar o uso da vacinação contra o HPV no ano de 2014 através da Portaria nº 1.133, de 23 maio de 2014⁷. A alta proporção de doenças causadas também pelas cepas 6 e 11 levaram o MS a adotar aqui o esquema quadrivalente⁷. À data da publicação do regimento para aplicação da vacina ainda não havia estudos que comprovassem superioridade de um esquema em relação ao outro na prevenção do Câncer de Colo Uterino e atualmente estudos com tal finalidade ainda estão em andamento⁸¹. Um estudo fundamental para embasamento da implementação da vacina contra o HPV foi o: “*Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV)*”, de NOVAES *et al* do ano de 2012⁷.

Com investimento inicial de 456 milhões de reais, o instituto Butantan iniciaria a produção da vacina em conjunto com o laboratório MSD, detentor da patente da vacina, utilizando como substrato para vacina o fungo *Saccharomyces cerevisiae*⁷.

A ANVISA havia autorizado inicialmente o uso da vacina em mulheres dos 9 aos 26 anos⁷. Tal abrangência dificultaria bastante a distribuição da vacina por questões logísticas e financeiras. Estudos demonstraram que a administração da vacinação na faixa etária dos 9 aos 13 anos acarreta numa formação de maior quantidade de títulos de anticorpos do que no grupo de 16 a 26 anos⁸².

Inicialmente, o MS propôs a aplicação do esquema estendido, em que havia a aplicação de 3 doses da vacina em 0, 6 e 60 meses, utilizando como possíveis justificativas a adoção deste esquema por países da América do Norte e Europa e a possibilidade de haver uma resposta imunológica mais robusta entre as aplicações das doses⁷. Tendo também como objetivo vacinar 80% das meninas de 9 a 13 anos do país⁷.

No ano de 2016, o MS optou por diminuir as doses da vacina para duas, em 0 e 6 meses, pois estudos demonstravam eficácia semelhante entre esse esquema e o estendido, sendo este esquema mais barato⁸³.

Logo depois de se iniciar a vacinação contra o HPV em meninas, surgiu a discussão sobre possíveis benefícios da vacinação em meninos. Inicialmente, pensava-se que não havia custo benefício em vacinar os meninos, pensando em proteção contra o Câncer de Colo Uterino⁸⁴. Contudo, novos estudos demonstraram benefícios na vacinação dos meninos⁸⁵⁻⁹¹. Novas literaturas indicaram que globalmente, não obstante conferir níveis menores de proteção, a vacinação de meninos contra o HPV conferia taxas de proteção significativas e com bom custo benefício tanto contra o câncer de colo uterino quanto a outras neoplasias anogenitais, como o câncer de pênis⁸⁵⁻⁹¹. Além de conferir algum grau de proteção contra o câncer de colo

uterino, há a importância de vacinar meninos para prevenir homens que fazem sexo com homens contra outras neoplasias anogenitais⁹.

A vacinação de meninos contra o HPV também diminui a formação de lesões verrucosas, vegetativas e neoplásicas na região anogenital, como o condiloma acuminado, influenciando diretamente na qualidade de vida do indivíduo, no seu bem estar e na sua saúde sexual⁹². Foi demonstrado também que a vacinação em meninos confere uma maior soroconversão em anticorpos do que em meninas, sendo uma taxa de 93 a 99% em meninas e de 99 a 100% em meninos⁹³⁻⁹⁷. Um estudo holandês também demonstrou que caso os meninos sejam vacinados, haverá uma redução global de 37 a 66% dos casos de infecção por HPV⁹¹. A vacinação se mostra mais eficaz em quem nunca teve contato com o vírus, contudo a vacinação de todos ainda trazia benefícios⁹⁷⁻⁹⁹.

Baseando-se em literaturas com as citadas anteriormente, no ano de 2013 a Austrália foi o primeiro país a adotar a vacinação contra HPV em meninos⁸. Seguindo o programa implementado pela Austrália, nos anos seguintes, países europeus e da América do Norte passaram a adotar a vacinação contra HPV em meninos, contudo numa tentativa de diminuir as taxas de câncer de boca e orofaringe, transmitidas através do sexo oral e já citavam o câncer de pênis⁸.

No ano de 2017, após observação dos primeiros anos de vacinação e das novas literaturas que passaram a surgir sobre o tema, o MS decidiu fazer algumas mudanças através da portaria nº 3992 de 28 de dezembro de 2017⁸. Meninos, inicialmente dos 11 aos 14 anos, progredindo até em 2020 para meninos a partir de 9 anos, serão agora vacinados no esquema de duas doses, em 0 e 6m⁸. A idade de vacinação meninas agora será realizada até 14 anos 11 meses e 29 dias⁸. Pessoas com alguma imunodeficiência, transplantados de órgãos ou que convivem com o vírus HIV passarão a ser vacinados em 3 doses, em 0, 2 e 6 meses⁸. Além dessas novidades, pela primeira vez o Ministério da Saúde fala em prevenção de Câncer de Pênis, em citação deste documento: “O MS com o objetivo de reforçar as atuais ações de prevenção do câncer do colo do útero, vulva, vagina, região anal, pênis e orofaringe dá continuidade a estratégia de vacinação contra o HPV dos tipos 6, 11, 16 e 18”⁸.

4 CONCLUSÃO

Durante muito tempo, acreditava-se que boa higiene e circuncisão seriam as únicas formas de prevenção ao câncer de pênis¹⁸. Essas duas modalidades comprovadamente conferem proteção contra a neoplasia⁹⁹⁻¹⁰¹. Contudo, são necessárias de 909 a 322.000 circuncisões para prevenir um único caso de câncer de pênis¹⁰²⁻¹⁰³.

No Brasil, a principal neoplasia maligna relacionada ao HPV é o Câncer de Colo de Útero, sendo o maior responsável pelo desenvolvimento da política de saúde pública para prevenção e vacinação contra o HPV. Contudo, diante dos dados apresentados, a vacinação de meninos contra o HPV contribui significativamente também para o controle do câncer de Pênis, sendo um incentivo para a maior adesão dos meninos às campanhas de vacinação contra o HPV. Torna-se fundamental, portanto, campanhas de divulgação sobre medidas de prevenção do câncer de pênis para o maior conhecimento da população sobre o assunto e que se inclua a vacinação do HPV como uma medida eficaz.

REFERÊNCIAS

- 1 Pettaway CA. *Carcinoma of the penis: epidemiology, risks, factors and pathology*. May 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/carcinoma-of-the-penis-epidemiology-risk-factors-and-pathology?search=penile%20cancer&source=search>> Acesso em 23 Jul./2017
- 2 Nardozza Júnior, A Zeratti Filho, Reis, BR. *Urologia fundamental*. São Paulo: Planmark, 2010.
- 3 INCA.gov [Internet]. *Câncer de pênis*. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/penis>> Acesso em 23 Jun./2018
- 4 Wanick FBF et al. Carcinoma epidermoide do pênis: estudo clínico-patológico de 34 casos. *An. Bras. Dermatol.*, 2011, Rio de Janeiro, v. 86, n. 6, p. 1082-1091.
- 5 Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety, BR. Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology and end results program. *Cancer*, 2004, 101:1357-63.
- 6 Bleeker MC et al. Penile cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J. Urol.* 2009, 27, 141–150.
- 7 BRASIL. *Informe Técnico Sobre a Vacina Papilomavírus Humano (HPV) na Atenção Básica*. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- 8 BRASIL. *Informe Técnico da Ampliação da Oferta das Vacinas Papilomavírus Humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada)*. Brasília: Ministério da Saúde, março de 2018.

- 9 Cox JT, Palefsky JM. *Human papillomavirus vaccination*. May 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/humanpapillomavirusvaccination?search=human%20papillomavirus%20vaccination&source=sea_> Acesso em 23 Jun./2018.
- 10 Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-Sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol. Oncol.* 2007, 25, 361–367.
- 11 Chipollini J, Chaing S, Azizi M et al. Advances in Understanding of Penile Carcinogenesis: The Search for Actionable Targets. *International Journal of Molecular Science*; 17 aug, 2017.
- 12 Flaherty A. et al. T. Implications for human papillomavirus in penile cancer. *Urol. Oncol.* 2008, 32, 53.e1–53.e8.
- 13 Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz R. Penile Cancer. *J Am Acad Dermatol*; 2006, 54:369-391.
- 14 Pow-Sang MR et al. Cancer of penis. *Canc Contr J*; 2002, 9(4):305-314.
- 15 Mallon E, Hawkings, D Dinneen, M et al. Circumcision and genital dermatoses. *Arch Dermatol.* 2000; 136:350
- 16 Larke NL, Thomas SL, Silva IS, Weiss HA. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2011; 22:1097.
- 17 Castellsagué, X. et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med*; 2002, 346:1105-1112.
- 18 Lockwood CJ, Bartlett JG, Wilcox, D. *Neonatal circumcision: risks and benefits*. 29 mar 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/neonatal-circumcision-risks-and-benefits?search=neonatal%20c=2>> Acesso em 23 Jun./2018.
- 19 Marchionne El, Perez C, Hui A; Khachemoune, A. Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohs micrographic surgery. *An. Bras. Dermatol.* [online] 2017, vol.92, n.1 [cited 2018-06-13], pp.95-99.
- 20 Golijanin D. et al. Cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 are overexpressed in squamous cell carcinoma of the penis. *Clin. Cancer Res*, 2004, 10, 1024–1031.
- 21 Villa LL. Aspectos moleculares da oncogênese por papilomavírus. In: Bibbo M, Silva Filho, AS. *Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital*. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 51-58.
- 22 Boccardo E, Villa LL. Vírus e Câncer. In: Ferreira CG, Rocha JCC. *Oncologia molecular*. São Paulo: Atheneu; 2004, p. 123-132.

- 23 Neves D et al. Prevalence of human papillomavirus in penile carcinoma. *Braz J Urol*; 2002, 28(3):221-226.
- 24 Yanagawa N et al. Detection of HPV-DNA, p53 alterations, and methylation in penile squamous cell carcinoma in Japanese men. *Pathol. Int.* 2008, 58, 477–482.
- 25 Diorio GJ, Giuliano AR. The Role of Human Papilloma Virus in Penile Carcinogenesis and Preneoplastic Lesions: A Potential Target for Vaccination and Treatment Strategies. *Urol. Clin. North Am.* 2016, 43, 419–425.
- 26 Varma VA, Sanchez-Lanier M, Unger ER, et al. Association os human papillomavirus with penile carcinoma: a study using polumerase chain reaction and situ hybridization. *Hum Pathol.* 1991; 22:908
- 27 Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervival câncer. *Cancer Epidemiol Biomarkers*, p. 17-rev. 1995; 4:415.
- 28 Palefsky MJ, Cranston DR. Virology of human papillomavirus infections and the link to câncer. 2017.
- 29 Spiess PE et al. Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: Key to prevention and delivery of more effective therapies. *CA Cancer J. Clin.*, 2016, 66, 481–495.
- 30 Agarwal G, Gupta S, Spiess PE. Novel targeted therapies for the treatment of penile cancer. *Expert Opin. Drug Discov.* 2014, 9, 959–968.
- 31 Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: na emerging problem. *AIDS.* 1994; 8:283.
- 32 Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ et al. HIV-1 and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet.* 2002; 359:108.
- 33 Kruk J, Aboul-Enein HY. Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Carcinogenesis: Implications of Oxidative Stress on the Progression and Development of Several Cancer Types. *Mini Rev. Med. Chem.* 2017, 17, 904–919.
- 34 Poetsch M, Hemmerich L et al. Alterations in the tumor suppressor gene p16INK4A are associated with aggressive behavior of penile carcinomas. *Virchows Arch*, 2011, 458, 221–229.
- 35 Di Capua SC. Cancer of the penis. Our experience in 15 years. *Actas Urol Esp*; 2009, 33:143-8.
- 36 Koifman L et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. *Int. braz j urol.*, 2011, Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 231-243.
- 37 Ritchie AW, Foster PW, Fowler S. Penile cancer in the UK: clinical presentation and outcome in 1998/99. *BJU Int.* 2004; 94:1248.

- 38 Heyns CF, Valdés AM, Pompeo AC. Diagnosis and staging of penile cancer. *Urology*. 2010; 78:S15.
- 39 Romero FR et al. Prevalence and risk factors for penile lesions/anomalies in a cohort of Brazilian men at 40 years of age. *Int. braz j urol.*, 2013, Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 55-62.
- 40 Beggs JH, Spratt JJS. Epidermoicarcinoma of the pênis. *J Urol*. 1964; 91:166.
- 41 Jornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008; 97:487.
- 42 Pettaway CA. Carcinoma of the pênis: clinical presentation, diagnoses and staging. 05 mar 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carcinoma-of-the-penis-clinical-presentation-diagnosis-andstaging/print?search=penile%20cancer&source=search_
- 43 Pettaway CA, Srigley JR, Brookland, RK et al. Pênis. In: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth. Amin MB (Ed). 2017, p.701.
- 44 Cubilla AL, Ayala A, Ayala G et al. Malignant epithelial tumours. In: WHO Classification of Tumours os the Urinary System and Male Genital Organs, 8th. WHO Press. Lyon, 2016, Vol 8. p. 262.
- 45 Hakenberg OW. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur. Urol*. 2015, 67, 142–150.
- 46 Clark PE et al. Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw*, 2013, 11, 594–615.
- 47 Pettaway CA, Pagliaro LC. *Carcinoma of the penis: surgical and medical treatment*. 25 apr 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/carcinoma-of-the-penis-surgical-and-medical-treatment>.
- 48 Schoen EJ, Oehrli M, Colby CJ, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatr*, 2000, 105(3):36-40.
- 49 Di Lorenzo G et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*. 2012.
- 50 Pagliaro LC et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: A phase II study. *J. Clin. Oncol*. 2010, 28, 3851–3857.
- 51 Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: Preliminary results. *Eur. Urol*, 2009, 55, 546–551.
- 52 Rosa MI et al. Papilomavírus humano e neoplasia cervical. *Cad. Saúde Pública*, 2009, Rio de Janeiro, v. 25, n. 5, p. 953-964.
- 53 Kiyabu MT et al. Detection of human papillomavirus in formalin-fixed, invasive squamous carcinomas using polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol*; 1989, 13:221-224.

- 54 Wiley D, Masongsong E. Human papillomavirus: the burden of infection. *Obstet Gynecol Surv.* 2006 ;61(6 Suppl 1):S3-14.
- 55 Tilston P. Anal human papillomavirus and anal câncer. *J Clin Pathol.*1997; 50:625.
- 56 Florin L, Sapp C, Streeck R, Sapp M. Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins .*J Virol* 2002; 76:10009-14.
- 57 Cervantes JL, Doan, AH. Discrepancies in the evaluation of the safety of the human papillomavirus vaccine. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2018, v.113, n. 8, e180063.
- 58 Villa LL, Lopes A. Human Papillomavirus DNA sequence in penile carcinomas in Brazil. *Int J Canc.*; 1986, 37:853-855.
- 59 Picconi MA. Human papillomavirus (HPV) DNA in penile carcinoma in Argentina: Analysis of primary tumors and lymph nodes. *J Med Virol*; 2000, 61:65-69.
- 60 Schiller JT, Lowy, DR, Markowitz, LE. Human papillomavirus vaccines. In: Plotkin, SA, Orenstein WO, Paul A. (Orgs). *Vaccines. Elsevier Saunders*, 2013, p. 234-256.
- 61 Weaver BA. Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection. *J Am Osteopath Assoc.* 2006;106(3 Suppl 1):S2-8.
- 62 Cox JT, Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies. *Gynecol Oncol.* 2006 Oct;103(1):8-11. Epub 2006 Aug 21.
- 63 Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, *et al.* Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011; published on line March 1.
- 64 Kahn JA, Bernstein DI. Human papillomavirus vaccines and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17(5):476-82.
- 65 Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T *et al.* Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer.* 2012 Dec 29;7(1):38.
- 66 Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S23-8.
- 67 Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 1:S23-8.
- 68 Skeate JG, Woodham AW, Einstein MH, Da Silva DM, Kast WM. Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2016; 12(6): 1418-29.

69 Ornellas P et al. Downregulation of C3 and C4A/B complement factor fragments in plasma from patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Int. braz. j urol*, 2012, Rio de Janeiro, v. 38, n. 6, p. 739-749.

70 Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T; et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*. 2012 Dec 29;7(1):38.

71 Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine to human papillomavirus. *Emerg Infect Dis*. 2003, 9;37.

72 Goldie SJ, Kohli M, Grima D et al. Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:204.

73 Kulasingam SL, Myers ER. Potential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs. *JAMA*. 2003; 290:781.

74 Chesson HW et al. Cost effectiveness models of HPV vaccines. *National STD Prevention Conference*, May 9, 2006- 2006.

75 Westra TA, Rozenbaum MH, Rogoza RM et al. Until what age should women be vaccinated against HPV infection? Recommendation based on cost-effectiveness analyses. *J Infect DIS*. 2011; 204:377.

76 Goldie S, Kima J, Kobus K, Goldhaber-Fiebert J, Salomon J, O'shea M, Bosch X, Sanjos ES, Franco E. Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil. *Vaccine* 25, 2007, 6257–6270.

77 FE Andre et al. World Health Organization. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Consultado em 11 de maio de 2018

78 Sadler L, Roberts SA, Hampal G et al. «Comparing risk behaviours of human papillomavirus-vaccinated and non-vaccinated women.». *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2015, Jan 20. pii: jfprhc-2014-100896.

79 Eluf Neto, J. A vacina contra o papilomavírus humano. *Rev. bras. epidemiol*, 2008, São Paulo, v. 11, n. 3, Sept. p. 521-523.

80 Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.

81 The Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical cancer. *The New England Journal of Medicine* 2007; 356 (19):1915-27.

82 Dobson SR, McNeil S, Dionne M et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 May 1;309(17):1793-802. doi: 10.1001/jama.2013.1625.

83 Brasil/Ministério da Saúde. *Campanha de vacinação contra o HPV*, Março de 2016.

- 84 Read TRH, Hocking JS, Chen MY et al. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect.* 2011 Dec;87(7):544-7.
- 85 Kim JJ, Goldie SJ. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *New England Journal of Medicine.* 2008; 359:821.
- 86 Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness model analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10:845.
- 87 Chesson HW, Ekwueme DU, Saraya, M et al. The cost-effectiveness of male vaccination in the United States. *Vaccine.* 2011; 29:8443.
- 88 Hughes JP, Gannet GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papillomavirus vaccine. *Epidemiology.* 2002; 13:631.
- 89 Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004, 10:1915.
- 90 Bogaards JA, Wallinga J, Brakenhoff RH et al. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. *BMJ.* 2015, 250, 2016.
- 91 Elfström KM, Lazzarato F, Franceschi S et al. Human papillomavirus vaccination of boys and extended catch-up vaccination: effects on the resilience of programs. *J Infect Dis.* 2016;213:199.
- 92 Newall AT, Beutels P, Wood JG et al. Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination. *Lancet Infect Dis.* 2007; 7:289.
- 93 Glaxo-Simth-Kline Hpv-007 Study Group, Romanowski, B, De Borja PC et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet.* 2009; 374:1975.
- 94 Vesikari T, Brodzski N, Van Damme P et al. A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (v503)n versus Gardasil® in 9-15 year old girls. *Pediatric Infect Dis J.* 2015; 34:992.
- 95 Gardasil 9 (Human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant. US FDA approved product information; White House Station, NJ: Merck & Co, Inc. December, 2014.
- 96 Petäjä T, Keränen H et al. Immunogenicity and safety of human papilloma virus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in health of boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health.* 2009; 44:33.
- 97 Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatric Infect Dis J.* 2007; 26:201.

98 Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014; 63:1.

99 Shaikh N, Monroe NE, Bost JE, Farrell M. H. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatric Infect Dis J*. 2008; 27:302.

100 Singh-Gerwald D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005; 90:853.

101 Fergusson DM, Lawton JM, Shannon FT. Neonatal circumcision and penile problems: an 8-year longitudinal study. *Pediatrics*. 1988; 81:357..

102 Wisell TE, Geschke DW. Risks from circumcision during the first month of life compared with those for uncircumcised boys. *Pediatrics*. 1989; 83:1011.

103 Christakis DA, Harvey E, Zerr DM et al. A trade-off analysis of routine newborn circumcision. *Pediatrics*. 2000; 105:246.

3 REFERÊNCIAS

- 1- PETTAWAY, C. A. **Carcinoma of the pênis: epidemiology, risks, factors and pathology.** May 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/carcinoma-of-the-penis-epidemiology-risk-factors-and-pathology?search=penile%20cancer&source=search_result&selectedTitle=3~35&usage_type=default&display_rank=3>
- 2- NARDOZZA JÚNIOR, A; ZERATTI FILHO, M; REIS, B R. **Urologia fundamental.** São Paulo: Planmark, 2010.
- 3- INCA.gov [Internet]. **Câncer de pênis.** Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/penis>> __Acesso em 23 Jul./2017
- 4- WANICK, F. B. F. et al. **Carcinoma epidermoide do pênis: estudo clínico-patológico de 34 casos.** An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro, v. 86, n. 6, p. 1082-1091, Dec. 2011.
- 5- RIPPENTROP, JM; JOSLYN SA; KONETY, B.R. **Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology and end results program.** Cancer, 101:1357-63, 2004.
- 6- BLEEKER, M.C. et al. **Penile cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention.** World J. Urol. 27, 141–150, 2009.
- 7- GOLIJANIN, D. et al. **Cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 are overexpressed in squamous cell carcinoma of the penis.** Clin. Cancer Res, 10, 1024–1031, 2004.

- 8- KRUK, J.; ABOUL-ENEIN, H.Y. **Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Carcinogenesis: Implications of Oxidative Stress on the Progression and Development of Several Cancer Types.** Mini Rev. Med. Chem. 17, 904–919, 2017.
- 9- POETSCH, M; HEMMERICH, L. et al. **Alterations in the tumor suppressor gene p16INK4A are associated with aggressive behavior of penile carcinomas.** Virchows Arch, 458, 221–229, 2011.
- 10- YANAGAWA, N. et al. **Detection of HPV-DNA, p53 alterations, and methylation in penile squamous cell carcinoma in Japanese men.** Pathol. Int. 58, 477–482, 2008.
- 11- PALEFSKY, M. Joel; CRANSTON, D. Ross. **Virology of human papillomavirus infections and the link to câncer.** 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/virology-of-human-papillomavirus-infections-and-the-link-to-cancer?search=penile%20cancer&source=search_result&selectedTitle=6~35&usage_type=default&display_rank=6>
- 12- VILLA, L. L. Aspectos moleculares da oncogênese por papilomavírus. In: BIBBO, M.; SILVA FILHO, A.S. **Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital.** Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 51-58.
- 13- BOCCARDO, E.; VILLA, L. L. Vírus e Câncer. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia molecular.** São Paulo: Atheneu; p. 123-132, 2004.
- 14- NEVES, D. et al. **Prevalence of human papillomavirus in penile carcinoma.** Braz J Urol; 28(3):221-226, 2002.
- 15- SPIESS, P.E et al. **Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: Key to prevention and delivery of more effective therapies.** CA Cancer J. Clin., 66, 481–495, 2016.
- 16- MADEN, C; SHERMAN, K. J; BECKMANN, A. M, et al. **History of circumcision, medical conditions and sexual activity and risk of penile câncer.** J Natl Cancer Inst. 1993; 85:19

- 17- FLAHERTY, A. et al. T. Implications for human papillomavirus in penile cancer. **Urol. Oncol.** 32, 53.e1–53.e8, 2008.
- 18- AGARWAL, G.; GUPTA, S.; SPIESS, P.E. Novel targeted therapies for the treatment of penile cancer. **Expert Opin. Drug Discov.**, 9, 959–968, 2014.
- 19- PETTAWAY, C. A. **Carcinoma of the pênis: clinical presentation, diagnoses and staging.** 05 mar 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carcinoma-of-the-penis-clinical-presentation-diagnosis-and-staging/print?search=penile%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~35&usage_type=default&display_rank=2
- 20- **INFORME TÉCNICO SOBRE A VACINA PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) NA ATENÇÃO BÁSICA.** Ministério da Saúde. 2014.
- 21- SERRANO B, ALEMANY L, TOUS S, BRUNI L, CLIFFORD GM, WEISS T; et al. **Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease.** Infect Agent Cancer. 2012 Dec 29;7(1):38
- 22- Villa LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. Vaccine. 2006;24 Suppl 1:S23-8.
- 23- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Informe técnico da ampliação da oferta das vacinas papilomavírus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – vacina HPV quadrivalente e meningocócica C (conjugada).** Março de 2018.
- 24- COX, J. T; PALEFSKY, J. M. **Human papillomavirus vaccination.** May 2018. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/human-papillomavirus-vaccination?search=human%20papillomavirus%20vaccination&source=search_result&selectedTitle=1~88&usage_type=default&display_rank=1
- 25- BARNHOLTZ-SLOAN, J.S.; MALDONADO, J.L.; POW-SANG, J.; GIULIANO, A.R. **Incidence trends in primary malignant penile cancer.** Urol. Oncol. 25, 361–367, 2007.

- 26- CHIPOLLINI, J; CHAING, S; AZIZI, M et al. **Advances in Understanding of Penile Carcinogenesis: The Search for Actionable Targets.** International Journal of Molecular Science; 17 aug, 2017.
- 27- MICALI, G.; NASCA, M, R; INNOCENZI, D; SCHWARTZ, RA. **Penile Cancer.** J Am Acad Dermatol; 54:369-391, 2006.
- 28- POW-SANG MR, et al. **Cancer of penis.** Canc Contr J; 9(4):305-314, 2002.
- 29- MALLON, E; HAWKINGS, D; DINNEEN, M; et al. **Circumcision and genital dermatoses.** Arch Dermatol. 2000; 136:350
- 30- LARKE, N. L THOMAS, S. L; SILVA, I. S; WEISS, H. A. **Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis.** Cancer Causes Control. 2011; 22:1097.
- 31- CASTELLSAGUÉ, X. et al. **International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners.** N Engl J Med; 346:1105-1112, 2002.
- 32- LOCKWOOD, C. J; BARTLETT, J.G; WILCOX, D. **Neonatal circumcision: risks and benefits.** 29 mar 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/neonatal-circumcision-risks-and-benefits?search=neonatal%20circumcision&source=search_result&selectedTitle=2~84&usage_type=default&display_rank=2>
- 33- MARCHIONNE, El; PEREZ, C; HUI, A; KHACHEMOUNE, A. **Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohs micrographic surgery.** An. Bras. Dermatol. 2017, vol.92, n.1 [cited 2018-06-13], pp.95-99. Available from: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962017000100095&lng=en&nrm=iso>. ISSN 0365-0596. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175009>>

- 34- DIORIO, G.J.; GIULIANO, A.R. **The Role of Human Papilloma Virus in Penile Carcinogenesis and Preneoplastic Lesions: A Potential Target for Vaccination and Treatment Strategies.** Urol. Clin. North Am. 43, 419–425, 2016.
- 35- VARMA, V. A; SANCHEZ-LANIER, M; UNGER, E. R, et al. **Association os human papillomavirus with penile carcinoma: a study using polumerase chain reaction and situ hybridization.** Hum Pathol. 1991; 22:908
- 36- PALEFSKY, J. M; HOLLY, E. A. **Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervival câncer.** Cancer Epidemiol Biomarkers P17-rev. 1995; 4:415
- 37- PALEFSKY, J. M. **Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: na emerging problem.** AIDS. 1994; 8:283.
- 38- CONLEY, L. J; ELLERBROCK, T. V; BUSH, T. J, et al. **HIV-1 and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study.** Lancet. 2002; 359:108.
- 39- DI CAPUA, S. C. **Cancer of the penis. Our experience in 15 years.** Actas Urol Esp; 33:143-8, 2009.
- 40- KOIFMAN, Leandro et al. **Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases.** Int. braz j urol., Rio de Janeiro, v. 37, n. 2, p. 231-243, Apr. 2011.
- 41- RITCHIE, A. W; FOSTER, P. W; FOWLER, S. **Penile cancer in the UK: clinical presentation and outcome in 1998/99.** BJU Int. 2004; 94:1248.
- 42- HEYNS, C. F; VALDÉS, A. M; POMPEO, A. C. **Diagnosis and staging of penile cancer.** Urology. 2010; 78:S15.
- 43- ROMERO, F. R. et al. **Prevalence and risk factors for penile lesions/anomalies in a cohort of Brazilian men at 40 years of age.** Int. braz j urol. Rio de Janeiro, v. 39, n. 1, p. 55-62, Feb. 2013.
- 44- BEGGS, J. H; SPRATT Jr, J. S. **Epidermoicarcinoma of the pênis.** J Urol. 1964; 91:166.
- 45- ORNELLAS, A. A; KINCHIN, E. W; NÓBREGA, B. L; et al. **Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience.** J Surg Oncol 2008; 97:487 (cp-74)

- 46- PETTAWAY, C. A; SRIGLEY, J. R; BROOKLAND, R. K; et al. **Pênis. In: AJCC Cancer Staging Manual, Eighth.** Amin M B (Ed). 2017. P.701.
- 47- CUBILLA, A. L; AYALA, A; AYALA, G; et al. **Malignant epithelial tumours. In: WHO Classification of Tumours os the Urinary System and Male Genital Organs, 8th.** WHO Press. Lyon 2016, Vol 8. P.262.
- 48- HAKENBERG, O.W. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. **Eur. Urol.** 67, 142–150, 2015.
- 49- CLARK, P.E. et al. **Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. J. Natl. Compr. Cancer Netw**, 11, 594–615, 2013.
- 50- PETTAWAY, C. A; PAGLIARO, L. C. **Carcinoma of the penis: surgical and medical treatment.** 25 apr 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/carcinoma-of-the-penis-surgical-and-medical-treatment>>
- 51- SCHOEN, EJ; OEHRLE, M; COLBY, CJ; MACHIN, G. **The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer.** *Pediatr*, 105(3):36-40, 2000.
- 52- DI LORENZO, G. et al. **Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis.** *BJU Int*. 2012.
- 53- PAGLIARO, L.C. et al. **Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: A phase II study.** *J. Clin. Oncol.* 2010, 28, 3851–3857.
- 54- PIZZOCARO, G.; NICOLAI, N.; MILANI, A. **Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: Preliminary results.** *Eur. Urol*, 55, 546–551, 2009.
- 55- ROSA, Maria Inês da et al . **Papilomavírus humano e neoplasia cervical.** *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 25, n. 5, p. 953-964, May 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2009000500002&lng=en&nrm=iso>. access on 04 May 2018. <<http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2009000500002>>
- 56- KIYABU, M. T et al. **Detection of human papillomavirus in formalin-fixed, invasive squamous carcinomas using polymerase chain reaction.** *Am J Surg Pathol*; 13:221-224, 1989.
- 57- WILEY D, MASONGSONG E. **Human papillomavirus: the burden of infection.** *Obstet Gynecol Surv.* 2006 ;61(6 Suppl 1):S3-14.

- 58- TILSTON, P. **Anal human papillomavirus and anal câncer.** J Clin Pathol. 1997; 50:625.
- 59- FLORIN L, SAPP C, STREECK RE, SAPP M. **Assembly and translocation of papillomavirus capsid proteins.** J Virol 2002; 76:10009-14.
- 60- CERVANTES, Jorge L; DOAN, Amy Hoanganh. **Discrepancies in the evaluation of the safety of the human papillomavirus vaccine.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro , v. 113, n. 8, e180063, 2018 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762018000800850&lng=en&nrm=iso>. access on 30 May 2018. Epub May 28, 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0074-02760180063>.
- 61- VILLA, L. L.; LOPES, A. **Human Papillomavirus DNA sequence in penile carcinomas in Brazil.** Int J Canc.; 37:853-855, 1986.
- 62- PICCONI, M. A. **Human papillomavirus (HPV) DNA in penile carcinoma in Argentina: Analysis of primary tumors and lymph nodes.** J Med Virol; 61:65-69, 2000.
- 63- SCHILLER, John T.; Lowy, Douglas R.; Markowitz, Lauri E. **Human papillomavirus vaccines. In: Plotkin, Stanley A.; Orenstein, Walter; Offit, Paul A. (Orgs). Vaccines.** Elsevier Saunders, 2013, p. 234-256.
- 64- WEAVER BA. **Epidemiology and natural history of genital human papillomavirus infection.** J Am Osteopath Assoc. 2006;106(3 Suppl 1):S2-8.
- 65- Cox, J. T; Cuzick, J. **HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies.** Gynecol Oncol. 2006 Oct;103(1):8-11. Epub 2006 Aug 21.
- 66- GIULIANO AR, LEE JH, FULP W, *et al.* **Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study.** Lancet 2011; published *on line* March 1.
- 67- KAHN JA, BERNSTEIN DI. Human papillomavirus vaccines and adolescents. **Curr Opin Obstet Gynecol.** 2005;17(5):476-82.
- 68- VILLA LL. Prophylactic HPV vaccines: reducing the burden of HPV-related diseases. Vaccine. 2006;24 Suppl 1:S23-8.

- 69- SKEATE JG, WOODHAM AW, EINSTEIN MH, DA SILVA DM, KAST WM. **Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases.** Hum Vaccin Immunother. 2016; 12(6): 1418-29.
- 70- ORNELLAS, P. et al. **Downregulation of C3 and C4A/B complement factor fragments in plasma from patients with squamous cell carcinoma of the penis.** Int. braz j urol. Rio de Janeiro, v. 38, n. 6, p. 739-749, Dec. 2012.
- 71- SANDERS, G. D; TAIRA, A. V. **Cost-effectiveness of a potencial vaccine to human papillomavirus.** Emerg Infect Dis. 2003 9;37.
- 72- GOLDIE, S. J; KOHLI, M; GRIMA, D. et al. **Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine.** J Natl Cancer Inst. 2004; 96:204.
- 73- KULASINGAM, S. L; MYERS, E. R. **Protential health and economic impact of adding a human papillomavirus vaccine to screening programs.** JAMA. 2003; 290:781.
- 74- CHESSON, H. W; et al. **Cost efectiveness models of HPV vacines.** May 9, 2006-2006 National STD Prevencion Conference.
- 75- WESTRA, T. A; ROZENBAUM, M. H; ROGOZA, R. M; et al. **Until wich age should women be vaccinated against HPV infection? Recomentation based on cost-effectiveness analyses.** J Infect DIS. 2011; 204:377.
- 76- GOLDIE S, KIMA J, KOBUS K, GOLDHABER-FIEBERT J, SALOMON J, O'SHEA M, BOSCH X, SANJOS E S, FRANCO E. **Cost-effectiveness of HPV 16, 18 vaccination in Brazil.** Vaccine 25 (2007) 6257–6270. Disponível em: <http://www.paho.org/provac/index2.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=2273&Itemid=99999999>
- 77- FE Andre et al. **World Health Organization.** Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Consultado em 11 de maio de 2018
- 78- SADLER L, ROBERTS SA, HAMPAL G; et al. **Comparing risk behaviours of human papillomavirus-vaccinated and non-vaccinated women.** J Fam Plann Reprod Health Care. 2015 Jan 20. pii: jfprhc-2014-100896.
- 79- ELUF NETO, José. **A vacina contra o papilomavírus humano.** Rev. bras. epidemiol., São Paulo , v. 11, n. 3, p. 521-523, Sept. 2008 . Available from

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2008000300021&lng=en&nrm=iso)

790X2008000300021&lng=en&nrm=iso>.

access

on 02 may 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-790X2008000300021>.

- 80- GARLAND, S. M; HERNANDEZ-AVILA, M; WHEELER, C. M, et al. **Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases.** N Engl J Med. 2007;356:1928-43.
- 81- THE FUTURE II STUDY GROUP. **Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical cancer.** The New England Journal of Medicine 2007; 356 (19):1915-27. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa061741>>
- 82- DOBSON, S. R; MCNEIL, S; DIONNE, M; *et al.* **Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial.** JAMA. 2013 May 1;309(17):1793-802. doi: 10.1001/jama.2013.1625.
- 83- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Campanha de vacinação contra o HPV** Março de 2016.
- 84- READ, T. R. H; HOCKING, J. S; CHEN, M. Y; et al. **The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme.** Sex Transm Infect. 2011 Dec;87(7):544-7. doi: 10.1136/
- 85- KIM, J. J; GOLDIE, S. J. **Health and economic implications of HPV vaccination in the United States.** New England Journal of Medicine. 2008; 359:821.
- 86- KIM, J. J. **Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelig analysis.** Lancet Infect Dis. 2010; 10:845.
- 87- CHESSON, H. W; EKWUEME, D. U; SARAYA, M; et al. **The cost-effectiveness of male vaccination in the United States.** Vaccine. 2011; 29:8443.
- 88- HUGHES, J P; GANNET, G. P; KOUTSKY, L. **The theoretical population-level impacct of a prophylatic human papillomavirus vaccine.** Epidemiology. 2002; 13:631.

- 89- TAIRA, A. V; NEUKERMANS, C. P; SANDERS, G. D. **Evaluating human papillomavirus vaccination programs.** Emerf Infect Dis. 2004; 10:1915.
- 90- BOGAARDS, J. A; WALLINGA, J; BRAKENHOFF, R. H; et al. **Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidente synthesis.** BMJ. 2015; 250:H2016.
- 91- ELFSTRÖM, K. M; LAZZARATO, F; FRANCESCHI, S; et al. **Human papillomavirus vaccination of boys and extended catch-uo vaccination: effects on the resilience of programs.** J Infect Dis. 2016; 213:199.
- 92- NEWALL, A. T; BEUTELS, P; WOOD, J. G; et al. **Cost-effectiveness analyses of human papillomavirus vaccination.** Lancet Infect Dis. 2007; 7:289.
- 93- GLAXO-SIMTH-KLINE HPV-007 STUDY GROUP, ROMANOWSKI, B; de BORBA, P. C; et al. **Sustained efficacy and immunogenecity of the human papillomavirus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years.** Lancet. 2009; 374:1975.
- 94- VESIKARI, T; BRODSZKI, N; VAN DAMME, P; et al. **A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Sagety of a 9-Valent Human Papillimavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (v503)n versus Gardasil® in 9-15 year old girls.** Pediatric Infect Dis J. 2015; 34:992.
- 95- Gardasil 9 (Human papillomavirus 9-valent vaccine, recombinant. **US FDA approved product information;** White House Station, NJ: Merck & Co, Inc. December, 2014.
- 96- PETÄJÄ, T; KERÄNEN, H; et al. **Immunogenecity and safety of human papilloma virus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in health of boys aged 10-18 years.** J Adolesc Health. 2009; 44:33.
- 97- REISINGER, K. S; BLOCK, S. L; LAZCANO-PONCE, E; et al. **Immunogenecity and safety of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescentes: a randomized controlled trial.** Pediatric Infect Dis J. 2007; 26:201.

- 98- MARKOWITZ, L. E; DUNNE, E.F; SARAIYA, M; et al. **Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** MMWR Recomm Rep. 2014; 63:1.
- 99- SHAIKH, N; MONROE, N. E; BOST J. E; FARRELL, M. H. **Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis.** Pediatric Infect Dis J. 2008; 27:302.
- 100- SINGH-GERWALD, D; MACDESSI, J; CRAIG, J. **Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies.** Arch Dis Child. 2005; 90:853.
- 101- FERGUSSON, D. M; LAWTON, J. M; SHANNON, F. T. **Neonatal circumcision and penile problems: an 8-year longitudinal study.** Pediatrics. 1988; 81:357.
- 102- WISELL, T. E; GESCHKE, D. W. **Risks from circumcision during the first month of life compared with those for uncircumcised boys.** Pediatrics. 1989; 83:1011
- 103- CHRISTAKIS, D. A; HARVEY, E; ZERR, D. M; et al. **A trade-off analysis of routine newborn circumcision.** Pediatrics. 2000; 105:246

ANEXO – NORMAS DA REVISTA



CADERNOS DE SAÚDE PÚBLICA
REPORTS IN PUBLIC HEALTH

ISSN 1678-4464 *versión on-line*

INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- [Escopo e política](#)
- [Forma e preparação de manuscritos](#)

Escopo e política

Cadernos de Saúde Pública/Reports in Public Health (CSP) publica artigos originais com elevado mérito científico que contribuem com o estudo da saúde pública em geral e disciplinas afins. Desde janeiro de 2016, a revista adota apenas a versão on-line, em sistema de publicação continuada de artigos em periódicos indexados na base SciELO. Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções antes de submeterem seus artigos a CSP.

Como o resumo do artigo alcança maior visibilidade e distribuição do que o artigo em si, indicamos a leitura atenta da recomendação específica para sua elaboração. (leia mais – [link resumo](#)).

Não há taxas para submissão e avaliação de artigos.

A Revista adota o sistema Ephorous para identificação de plágio.

Os artigos serão avaliados preferencialmente por três consultores da área de conhecimento da pesquisa, de instituições de ensino e/ou pesquisa nacionais e estrangeiras, de comprovada produção científica. Após as devidas correções e possíveis sugestões, o artigo será aceito pelo Corpo Editorial de CSP se atender aos critérios de qualidade, originalidade e rigor metodológico adotados pela revista.

Os autores mantêm o direito autoral da obra, concedendo a publicação Cadernos de Saúde Pública, o direito de primeira publicação.

Forma e preparação de manuscritos

Recomendamos aos autores a leitura atenta das instruções abaixo antes de submeterem seus artigos a Cadernos de Saúde Pública.

1. CSP aceita trabalhos para as seguintes seções:

- 1.1 – Perspectivas: análises de temas conjunturais, de interesse imediato, de importância para a Saúde Coletiva (máximo de 1.600 palavras);
- 1.2 – Debate: análise de temas relevantes do campo da Saúde Coletiva, que é acompanhado por comentários críticos assinados por autores a convite das Editoras, seguida de resposta do autor do artigo principal (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações);
- 1.3 – Espaço Temático: seção destinada à publicação de 3 a 4 artigos versando sobre tema comum, relevante para a Saúde Coletiva. Os interessados em submeter trabalhos para essa Seção devem consultar as Editoras;
- 1.4 – Revisão: revisão crítica da literatura sobre temas pertinentes à Saúde Coletiva, máximo de 8.000 palavras e 5 ilustrações. Toda revisão sistemática deverá ter seu protocolo publicado ou registrado em uma base de registro de revisões sistemáticas como por exemplo o PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>); as revisões sistemáticas deverão ser submetidas em inglês (leia mais – [LINK 3](#));
- 1.5 – Ensaio: texto original que desenvolve um argumento sobre temática bem delimitada, podendo ter até 8.000 palavras (leia mais – [LINK 4](#));
- 1.6 – Questões Metodológicas ([LINK 5](#)): artigos cujo foco é a discussão, comparação ou avaliação de aspectos metodológicos importantes para o campo, seja na área de desenho de estudos, análise de dados ou métodos qualitativos (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações); artigos sobre instrumentos de aferição epidemiológicos devem ser submetidos para esta Seção, obedecendo preferencialmente as regras de Comunicação Breve (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);
- 1.7 – Artigo: resultado de pesquisa de natureza empírica (máximo de 6.000 palavras e 5 ilustrações). Dentro dos diversos tipos de estudos empíricos, apresentamos dois exemplos: artigo de pesquisa etiológica ([LINK 1](#)) na epidemiologia e artigo utilizando metodologia qualitativa ([LINK 2](#));
- 1.8 – Comunicação Breve: relatando resultados preliminares de pesquisa, ou ainda resultados de estudos originais que possam ser apresentados de forma sucinta (máximo de 1.700 palavras e 3 ilustrações);
- 1.9 – Cartas: crítica a artigo publicado em fascículo anterior de CSP (máximo de 700 palavras);
- 1.10 – Resenhas: resenha crítica de livro relacionado ao campo temático de CSP, publicado nos últimos dois anos (máximo de 1.200 palavras).

2. Normas para envio de artigos

- 2.1** - CSP publica somente artigos inéditos e originais, e que não estejam em avaliação em nenhum outro periódico simultaneamente. Os autores devem declarar essas condições no processo de submissão. Caso seja identificada a publicação ou submissão simultânea em outro periódico o artigo será desconsiderado. A submissão simultânea de um artigo científico a mais de um periódico constitui grave falta de ética do autor.
- 2.2** - Serão aceitas contribuições em Português, Inglês ou Espanhol.
- 2.3** - Notas de rodapé, de fim de página e anexos não serão

aceitos.

2.4 - A contagem de palavras inclui somente o corpo do texto e as referências bibliográficas, conforme item 12.13.

2.5 - Todos os autores dos artigos aceitos para publicação serão automaticamente inseridos no banco de consultores de CSP, se comprometendo, portanto, a ficar à disposição para avaliarem artigos submetidos nos temas referentes ao artigo publicado.

3. Publicação de ensaios clínicos

3.1 Artigos que apresentem resultados parciais ou integrais de ensaios clínicos devem obrigatoriamente ser acompanhados do número e entidade de registro do ensaio clínico.

3.2 Essa exigência está de acordo com a recomendação do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME)/Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS)/Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o Registro de Ensaios Clínicos a serem publicados a partir de orientações da OMS, do International Committee of Medical Journal Editors ([ICMJE](#)) e do Workshop ICTPR.

3.3 As entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são:

- [Australian New Zealand Clinical Trials Registry](#) (ANZCTR)
- [ClinicalTrials.gov](#)
- [International Standard Randomised Controlled Trial Number](#) (ISRCTN)
- [Netherlands Trial Register](#) (NTR)
- [UMIN Clinical Trials Registry](#) (UMIN-CTR)
- [WHO International Clinical Trials Registry Platform](#) (ICTRP)

4. Fontes de financiamento

4.1 Os autores devem declarar todas as fontes de financiamento ou suporte, institucional ou privado, para a realização do estudo.

4.2 Fornecedores de materiais ou equipamentos, gratuitos ou com descontos, também devem ser descritos como fontes de financiamento, incluindo a origem (cidade, estado e país).

4.3 No caso de estudos realizados sem recursos financeiros institucionais e/ou privados, os autores devem declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

5. Conflito de interesses

5.1 Os autores devem informar qualquer potencial conflito de interesse, incluindo interesses políticos e/ou financeiros associados a patentes ou propriedade, provisão de materiais e/ou insumos e equipamentos utilizados no estudo pelos fabricantes.

6. Colaboradores

6.1 Devem ser especificadas quais foram as contribuições individuais de cada autor na elaboração do artigo.

6.2 Lembramos que os critérios de autoria devem basear-se nas deliberações do [ICMJE](#), que determina o seguinte: o reconhecimento

da autoria deve estar baseado em contribuição substancial relacionada aos seguintes aspectos: 1. Concepção e projeto ou análise e interpretação dos dados; 2. Redação do artigo ou revisão crítica relevante do conteúdo intelectual; 3. Aprovação final da versão a ser publicada. 4. Ser responsável por todos os aspectos do trabalho na garantia da exatidão e integridade de qualquer parte da obra. Essas quatro condições devem ser integralmente atendidas.

7. Agradecimentos

7.1 Possíveis menções em agradecimentos incluem instituições que de alguma forma possibilitaram a realização da pesquisa e/ou pessoas que colaboraram com o estudo, mas que não preencheram os critérios para serem coautores.

8. Referências

8.1 As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (p. ex.: Silva ¹). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos [Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos](#).

Não serão aceitas as referências em nota de rodapé ou fim de página

8.2 Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es).

8.3 No caso de usar algum *software* de gerenciamento de referências bibliográficas (p. ex.: EndNote), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto.

9. Nomenclatura

9.1 Devem ser observadas as regras de nomenclatura zoológica e botânica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

10. Ética em pesquisas envolvendo seres humanos

10.1 A publicação de artigos que trazem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos está condicionada ao cumprimento dos princípios éticos contidos na [Declaração de Helsinki](#) (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000 e 2008), da Associação Médica Mundial.

10.2 Além disso, deve ser observado o atendimento a legislações específicas (quando houver) do país no qual a pesquisa foi realizada.

10.3 Artigos que apresentem resultados de pesquisas envolvendo seres humanos deverão conter uma clara afirmação deste cumprimento (tal afirmação deverá constituir o último parágrafo da

seção Métodos do artigo).

10.4 Após a aceitação do trabalho para publicação, todos os autores deverão assinar um formulário, a ser fornecido pela Secretaria Editorial de CSP, indicando o cumprimento integral de princípios éticos e legislações específicas.

10.5 O Conselho Editorial de CSP se reserva o direito de solicitar informações adicionais sobre os procedimentos éticos executados na pesquisa.

11. Processo de submissão online

11.1 Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do sítio do Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos (SAGAS), disponível em: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>.

11.2 Outras formas de submissão não serão aceitas. As instruções completas para a submissão são apresentadas a seguir. No caso de dúvidas, entre em contato com o suporte sistema SAGAS pelo e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

11.3 Inicialmente o autor deve entrar no sistema [SAGAS](#). Em seguida, inserir o nome do usuário e senha para ir à área restrita de gerenciamento de artigos. Novos usuários do sistema SAGAS devem realizar o cadastro em "Cadastre-se" na página inicial. Em caso de esquecimento de sua senha, solicite o envio automático da mesma em "Esqueceu sua senha? Clique aqui".

11.4 Para novos usuários do sistema SAGAS. Após clicar em "Cadastre-se" você será direcionado para o cadastro no sistema SAGAS. Digite seu nome, endereço, e-mail, telefone, instituição.

12. Envio do artigo

12.1 A submissão *online* é feita na área restrita de gerenciamento de artigos: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/index.php>. O autor deve acessar a "Central de Autor" e selecionar o link "Submeta um novo artigo".

12.2 A primeira etapa do processo de submissão consiste na verificação às normas de publicação de CSP.

O artigo somente será avaliado pela Secretaria Editorial de CSP se cumprir todas as normas de publicação.

12.3 Na segunda etapa são inseridos os dados referentes ao artigo: título, título resumido, área de concentração, palavras-chave, informações sobre financiamento e conflito de interesses, resumos e agradecimentos, quando necessário. Se desejar, o autor pode sugerir potenciais consultores (nome, e-mail e instituição) que ele julgue capaz de avaliar o artigo.

12.4 O título completo (nos idiomas Português, Inglês e Espanhol) deve ser conciso e informativo, com no máximo 150 caracteres com espaços.

12.5 O título resumido poderá ter máximo de 70 caracteres com espaços.

12.6 As palavras-chave (mínimo de 3 e máximo de 5 no idioma original do artigo) devem constar na base da Biblioteca Virtual em Saúde ([BVS](#)).

12.7 *Resumo*. Com exceção das contribuições enviadas às seções Resenha, Cartas ou Perspectivas, todos os artigos submetidos deverão ter resumo no idioma original do artigo, podendo ter no máximo 1.700 caracteres com espaço. Visando ampliar o alcance

dos artigos publicados, CSP publica os resumos nos idiomas português, inglês e espanhol. No intuito de garantir um padrão de qualidade do trabalho, oferecemos gratuitamente a tradução do resumo para os idiomas a serem publicados.

12.8 Agradecimentos. Possíveis agradecimentos às instituições e/ou pessoas poderão ter no máximo 500 caracteres com espaço.

12.9 Na terceira etapa são incluídos o(s) nome(s) do(s) autor(es) do artigo, respectiva(s) instituição(ões) por extenso, com endereço completo, telefone e e-mail, bem como a colaboração de cada um. O autor que cadastrar o artigo automaticamente será incluído como autor de artigo. A ordem dos nomes dos autores deve ser a mesma da publicação.

12.10 Na quarta etapa é feita a transferência do arquivo com o corpo do texto e as referências.

12.11 O arquivo com o texto do artigo deve estar nos formatos DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text) e não deve ultrapassar 1 MB.

12.12 O texto deve ser apresentado em espaço 1,5cm, fonte Times New Roman, tamanho 12.

12.13 O arquivo com o texto deve conter somente o corpo do artigo e as referências bibliográficas. Os seguintes itens deverão ser inseridos em campos à parte durante o processo de submissão: resumos; nome(s) do(s) autor(es), afiliação ou qualquer outra informação que identifique o(s) autor(es); agradecimentos e colaborações; ilustrações (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.14 Na quinta etapa são transferidos os arquivos das ilustrações do artigo (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas), quando necessário. Cada ilustração deve ser enviada em arquivo separado clicando em "Transferir".

12.15 Ilustrações. O número de ilustrações deve ser mantido ao mínimo, conforme especificado no item 1 (fotografias, fluxogramas, mapas, gráficos e tabelas).

12.16 Os autores deverão arcar com os custos referentes ao material ilustrativo que ultrapasse o limite.

12.17 Os autores devem obter autorização, por escrito, dos detentores dos direitos de reprodução de ilustrações que já tenham sido publicadas anteriormente.

12.18 Tabelas. As tabelas podem ter 17cm de largura, considerando fonte de tamanho 9. Devem ser submetidas em arquivo de texto: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format) ou ODT (Open Document Text). As tabelas devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo. Cada dado na tabela deve ser inserido em uma célula separadamente, e dividida em linhas e colunas.

12.19 Figuras. Os seguintes tipos de figuras serão aceitos por CSP: Mapas, Gráficos, Imagens de satélite, Fotografias e Organogramas, e Fluxogramas.

12.20 Os mapas devem ser submetidos em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsuled PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics). Nota: os mapas gerados originalmente em formato de imagem e depois exportados para o formato vetorial não serão aceitos.

12.21 Os gráficos devem ser submetidos em formato vetorial e serão aceitos nos seguintes tipos de arquivo: XLS (Microsoft Excel), ODS (Open Document Spreadsheet), WMF (Windows MetaFile), EPS

(Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.22 As imagens de satélite e fotografias devem ser submetidas nos seguintes tipos de arquivo: TIFF (Tagged Image File Format) ou BMP (Bitmap). A resolução mínima deve ser de 300dpi (pontos por polegada), com tamanho mínimo de 17,5cm de largura. O tamanho limite do arquivo deve ser de 10Mb.

12.23 Os organogramas e fluxogramas devem ser submetidos em arquivo de texto ou em formato vetorial e são aceitos nos seguintes tipos de arquivo: DOC (Microsoft Word), RTF (Rich Text Format), ODT (Open Document Text), WMF (Windows MetaFile), EPS (Encapsulated PostScript) ou SVG (Scalable Vectorial Graphics).

12.24 As figuras devem ser numeradas (algarismos arábicos) de acordo com a ordem em que aparecem no texto, e devem ser citadas no corpo do mesmo.

12.25 Títulos e legendas de figuras devem ser apresentados em arquivo de texto separado dos arquivos das figuras.

12.26 *Formato vetorial.* O desenho vetorial é originado a partir de descrições geométricas de formas e normalmente é composto por curvas, elipses, polígonos, texto, entre outros elementos, isto é, utilizam vetores matemáticos para sua descrição.

12.27 *Finalização da submissão.* Ao concluir o processo de transferência de todos os arquivos, clique em "Finalizar Submissão".

12.28 *Confirmação da submissão.* Após a finalização da submissão o autor receberá uma mensagem por e-mail confirmando o recebimento do artigo pelos CSP. Caso não receba o e-mail de confirmação dentro de 24 horas, entre em contato com a Secretaria Editorial de CSP por meio do e-mail: csp-artigos@ensp.fiocruz.br.

13. Acompanhamento do processo de avaliação do artigo

13.1 O autor poderá acompanhar o fluxo editorial do artigo pelo sistema SAGAS. As decisões sobre o artigo serão comunicadas por e-mail e disponibilizadas no sistema SAGAS.

13.2 O contato com a Secretaria Editorial de CSP deverá ser feito através do sistema SAGAS.

14. Envio de novas versões do artigo

14.1 Novas versões do artigo devem ser encaminhadas usando-se a área restrita de gerenciamento de artigos do sistema [SAGAS](#), acessando o artigo e utilizando o *link* "Submeter nova versão".

15. Prova de prelo

15.1 – A prova de prelo será acessada pelo(a) autor(a) de correspondência via sistema [<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>]. Para visualizar a prova do artigo será necessário o programa Adobe Reader ou similar. Esse programa pode ser instalado gratuitamente pelo *site* [<http://www.adobe.com/products/acrobat/readstep2.html>].

15.2 - Para acessar a prova de prelo e as declarações, o(a) autor(a) de correspondência deverá acessar o *link* do sistema: <http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>, utilizando *login* e senha já cadastrados em nosso *site*. Os arquivos estarão disponíveis na aba "Documentos". Seguindo o passo a passo:

- 15.2.1 – Na aba “Documentos”, baixar o arquivo PDF com o texto e as declarações (*Aprovação da Prova de Prelo, Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica) e Termos e Condições*);
- 15.2.2 – Encaminhar para cada um dos autores a prova de prelo e a declaração de *Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica)*;
- 15.2.3 – Cada autor(a) deverá verificar a prova de prelo e assinar a declaração *Cessão de Direitos Autorais (Publicação Científica)*;
- 15.2.4 – As declarações assinadas pelos autores deverão ser escaneadas e encaminhadas via sistema, na aba “Autores”, pelo autor de correspondência. O *upload* de cada documento deverá ser feito no espaço referente a cada autor(a);
- 15.2.5 – Informações importantes para o envio de correções na prova:
- 15.2.5.1 – A prova de prelo apresenta numeração de linhas para facilitar a indicação de eventuais correções;
- 15.2.5.2 – Não serão aceitas correções feitas diretamente no arquivo PDF;
- 15.2.5.3 – As correções deverão ser listadas na aba “Conversas”, indicando o número da linha e a correção a ser feita.
- 15.3 – As Declarações assinadas pelos autores e as correções a serem feitas deverão ser encaminhadas via sistema [<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/publicar/br/acesso/login>] no prazo de 72 horas.

[[Home](#)] [[Sobre esta revista](#)] [[Corpo editorial](#)] [[Assinaturas](#)]



Todo o conteúdo do periódico, exceto onde está identificado, está licenciado sob uma [Licença Creative Commons](#)

**Rua Leopoldo Bulhões, 1480
21041-210 Rio de Janeiro RJ Brazil
Tel.: +55 21 2598-2511
Fax: +55 21 2598-2737 / +55 21 2598-2514**



cadernos@fiocruz.br